

# СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ САМОК С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ И ТОНКОГО КИШЕЧНИКА ПОТОМСТВА В ДИНАМИКЕ ЛАКТАЦИИ

**Хасанов Бахтиёр Буртханович,  
к.м.н., ст.преп-ль каф.Гистологии,  
цитологии и эмбриологии, Бухарского  
медицинского института  
им. Абу Али ибн Сино**

**Аннотация.** Исследовано влияние хронического гепатита у матерей на взаимосвязь количественных изменений иммунокомпетентных клеток (ИККл) молочной железы кормящих самок и тонкого кишечника крысят в период их молочного вскармливания и на фоне хронического токсического гепатита. Установлено, что клеточно-тканевые взаимоотношения между ИККл материнской молочной железы и ИККл тонкой кишки потомства, в ранние периоды лактации направлены на обеспечение иммунного гомеостаза тонкой кишки, регрессирующие по мере развития иммунной системы тонкой кишки. Хронический токсический гепатит матери способствует задержке развития структурных компонентов и иммунной системы тонкого кишечника потомства, что может служить причиной иммунодефицита потомства в период раннего постнатального онтогенеза.

**Ключевые слова:** гепатит, молочная железа, лактация, тонкий кишечник, потомство, иммунокомпетентные клетки.

**Введение.** Известно, что у новорожденных человека, как и у некоторых других представителей млекопитающих, почти все органы и системы еще недостаточно развиты. В первую очередь это относится к иммунной системе в целом и иммунной системе тонкой кишки в частности [1, 2, 8, 11]. В связи с этим, у млекопитающих чрезвычайно важная роль в росте и развитии новорожденного отводится материнской молочной железе, которая вместе с молоком передает матери не только питательные вещества,

гормоны и биологически активные компоненты, но и участвует в передаче адаптивного иммунитета ребенку [2, 3, 4]. В то же время, в связи с бурным развитием промышленности, изменениями окружающей среды, к сожалению, не в лучшую сторону для человека, наблюдается рост экстрагенитальной патологии среди женщин детородного возраста, а также высокая детская смертность новорожденных от острых кишечных заболеваний, иммунодефицитов, инфекционных заболеваний, что, как отмечается в настоящее время, требует исследований в этом направлении. Наряду с этим значительные успехи, достигнутые в исследовании структурной организации иммунной системы в целом, межорганных и межсистемных взаимоотношений, привели к созданию учения об иммунной системе слизистых оболочек, включающей лимфоидные образования стенок пищеварительной, дыхательной систем, мочевыводящих путей, молочной железы и др. [4]. Установлено, что молочные железы являются единственным органом, связывающим организм матери и новорожденного ребенка после родов и имеющим исключительное значение в поддержании его иммунного гомеостаза [6, 7]. В то же время нам не удалось найти исследования, отражающие влияние хронического материнского гепатита на взаимоотношения иммунокомпетентных клеток (ИККл) материнской молочной железы и тонкого кишечника новорожденных в динамике раннего постнатального онтогенеза.

Целью нашего исследования было изучение влияния хронического гепатита у матерей на взаимосвязь количественных изменений ИККл молочной железы кормящих самок и тонкого кишечника крысят в период их молочного вскармливания.

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на белых беспородных крысах-самках в возрасте 3-4 месяцев массой 120-130 г (110), содержащихся на стандартном лабораторном рационе. В качестве модели гепатита использовали хроническую гелиотриновую интоксикацию по общепринятой методике [7].

Подопытные самки были разделены на 2 группы: контрольную и подопытную. Опытной группе крыс (60 самок) подкожно вводили гелиотрин в дозе 0,05 мг/г массы животного еженедельно в течение 6 недель. Контрольным животным (50) вводили стерильный физиологический раствор. Через 10 дней после последней инъекции к самкам обеих групп добавляли самцов. Срок беременности определяли по вагинальным мазкам. Животных как контрольной, так и опытной групп забивали путем декапитации под легким эфирным наркозом. Для морфологического исследования использовали кусочки правой паховой молочной железы. Материал исследовали на 1, 3, 7, 14 и 21 дни лактации под соответствующим контролем. Исследование ИКК тонкой кишки у крысят проводили в указанные периоды постнатального онтогенеза (по 3-5 животных в каждый момент времени). Цитометрические исследования иммунокомпетентных клеток (ИККл) проводили на полутонких срезах (толщиной 1 мкм), окрашенных метиленовым синим — пиронином G, на которых подсчитывали соотношение различных типов. Количество ИККл концевых отделов молочной железы подсчитывали на 1000 клеток. Подсчет межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) проводили на 1000 эпителиальных клеток и выражали в процентах. Полученные цифровые данные обрабатывали параметрическим методом вариационной статистики с использованием критериев Фишера и Стьюдента. Различия считали значимыми при  $P < 0,05$ .

### **Результаты и обсуждение**

Известно, что послеродовая лактация является результатом формирования ткани молочной железы в эмбриональном, постнатальном препубертатном и постпубертатном периодах, и конечно, окончательного развития и подготовки органа к активному периоду функционирования происходящее во время беременности. В наших предыдущих исследованиях было показано, что во внутриутробном периоде, а именно на 21-й день беременности, количество ИККл, инфильтрирующих молочную железу, достигает максимума. В этот период в альвеолах молочной железы

появляются интраэпителиально расположенные макрофаги, малые лимфоциты и плазматические клетки. В соединительнотканной строме количество ИККл несколько снижено, что, вероятно, связано с их миграцией в эпителий. Обращает на себя внимание высокое содержание плазматических клеток.

Интересная картина структурно-функциональных изменений, сопровождающаяся своеобразной динамикой количественных изменений ИККл, как показали результаты наших исследований, наблюдается уже на 1-е сутки после родов. В этот период общее количество интраэпителиально расположенных иммунокомпетентных клеток (ИККл) молочной железы достигает 6,6%, основную часть которых составляют моноцитоподобные клетки (2,4%) и большие лимфоциты (1,4%), за ними следуют макрофаги, средние и малые лимфоциты, также среди эпителиальных клеток терминальных секреторных отделов железы обнаруживаются плазматические клетки (0,7%). При этом количество ИККл в периальвеолярной соединительной ткани увеличивается за счет ее инфильтрации моноцитоподобными, плазматическими клетками и малыми лимфоцитами.

На 3-й день лактации общее количество интраэпителиальных иммунокомпетентных (ИЭИККл) в альвеолах достигает максимальных значений (11,2%), преимущественно за счет увеличения количества малых лимфоцитов, плазматических клеток и моноцитоподобных клеток. Следует отметить, что среди интраэпителиальных иммуноцитов по-прежнему встречаются плазмоциты. Количество ИККл в периальвеолярной соединительной ткани также увеличивается и достигает максимума. При этом обнаружено значительное увеличение количества моноцитоподобных клеток при умеренном снижении количества малых лимфоцитов и плазматических клеток.

В дальнейшем на 14-21-й день лактации в молочной железе на фоне снижения секреторной активности лактоцитов постепенно снижается

количество ИККл в альвеолах, которые передаются с молоком матери потомству.

Несколько иная динамика была обнаружена при исследовании ИККл тонкой кишки новорожденных крысят. Установлено, что к моменту рождения иммунный аппарат тонкой кишки (ИАТК) еще далек от полного формирования. В процессе постнатального развития происходит постепенное формирование иммунных структур. Следовательно, поступление антигенов с пищей представляется важным. До 3 суток после рождения у крысят в покровном эпителии подвздошной кишки в очень небольших количествах обнаруживаются межэпителиальные или интраэпителиальные лимфоциты (ИЭЛ). На 7-е сутки постнатального онтогенеза ИЭЛ составляют 4-6% всех клеток покровного эпителия кишки. Даже к 21-му дню этот показатель еще не достигает уровня установленного у взрослых животных (табл. 2). Следует также отметить, что в динамике постнатального онтогенеза сохраняется проксимально-дистальный градиент количества ИЭЛ, количество которых в стенке подвздошной кишки на 55-62% выше, чем в двенадцатиперстной кишке. Наибольший скачок количества ИЭЛ во всех отделах тонкой кишки отмечен на 15-е сутки после рождения, когда происходит переход детенышей на смешанный рацион, в частности в подвздошной кишке просиходи 5 кратное повышение их числа относительно 1 суточного периода (1,7% против 8, 1% на 1 сутки и 15 суток соответственно). В дальнейшем, после полного прекращения грудного вскармливания, то есть периода лактации, количество ИЭЛ увеличивается незначительно и в дальнейшем стабилизируется.

Хроническая гелиотринная интоксикация самок крыс до беременности приводит к отставанию развития железистого дерева, а также к уменьшению миграции ИККл в железистый эпителий терминальных секреторных отделов железы в динамике лактации и уменьшение общего числа ИЭИККл наблюдается с первых суток после рождения и прогрессирует до 21 суток лактации. Снижение ИЭИККл происходит преимущественно за

счет уменьшения количества макрофагов, плазматических клеток, малых и крупных лимфоцитов, клеток типа моноцитов, при этом следует отметить, что на этом фоне до 7 дней лактации происходит увеличение миграция в терминальные секреторные отделы средних лимфоцитов, количество которых в последующие периоды лактации также снижается.

Результаты наших предварительных исследований показали, что хроническая гелиотринная интоксикация у самок крыс до беременности приводит также и к значительному отставанию формирования системы крипта-ворсинки [7]; В наших исследованиях установлено отставание в развитии компонентов иммунной системы тонкого кишечника потомства в раннем постнатальном онтогенезе. А именно, можно отметить значительное снижение количества ИЭЛ и снижение плотности клеток, а также отставание клеточной дифференцировки и миграции иммунокомпетентных клеток в собственную пластинку слизистой оболочки до 21 суток постнатального онтогенеза. Необходимо также отметить, что в последующие периоды развития эти показатели достигают нижних границ значений, отмеченных у контрольных животных.

Как показали наши предыдущие исследования, с наступлением лактации в конечных секреторных отделах молочной железы происходит уменьшение количества ИЭИККл и увеличение стромальных ИККл. Скорее всего, это связано с их переходом в молоко после начала грудного вскармливания, что согласуется с данными, указывающими на положительные хемотаксические свойства молозива по отношению к лейкоцитам [4, 8]. Кроме того, в этот период в молочной железе начинаются интенсивные процессы иммуногенеза, направленные на синтез и секрецию необходимых иммуноглобулиновых компонентов молока. Следует также отметить, что лейкоциты, попадая в молоко, создают в нем высокую концентрацию биологически активных веществ, таких как лизоцим, лактоферрин, ферменты и др. Эти компоненты молока необходимы новорожденному, поскольку ИАТК к моменту рождения остается

совершенно несформированным, а его постнатальное развитие тесно связано с характером питания. Учитывая, что в период молочного вскармливания перестройка ИАТК протекает относительно медленно и иммунная система новорожденных остается недостаточно развитой в первые сутки после рождения, становится очевидным, что в этот период адаптивный иммунитет, обеспечиваемый передачей иммуноглобулинов и ИККл от матери к ребенку. Переход на смешанное питание, вероятно, является пусковым фактором дифференцировки и миграции ИККл. Следует также подчеркнуть, что постнатальное формирование иммунных компонентов тонкой кишки по своим параметрам четко коррелирует с формированием системы крипт-ворсинка и структурно-функциональным формированием тонкой кишки в целом [11].

Хронический токсический гепатит у самок крыс приводит к уменьшению количества ИЭИККл терминальных секреторных отделов молочной железы, а, следовательно, и клеточных компонентов, поставляемых крысе, что, скорее всего, является одним из факторов, характеризующих снижение в иммуномодулирующей функции молока. Наряду с этим снижение количества макрофагов, моноцитов и лимфоцитов, с одной стороны, способствует нарушению передачи адаптивного иммунитета, с другой стороны, как указано в наших предыдущих исследованиях, поступление лизосом, липидных капель, присутствующих в этих клетках, значительно уменьшается, значительно снижается трофический эффект и иммунобиологические свойства грудного молока [9]. Наряду с вышеперечисленным, при гепатите происходят глубокие изменения обменных процессов, в том числе нарушение белкового обмена, что, естественно, влияет на гормональный баланс, а, следовательно, на развитие плаценты и молочной железы, а также на развивающееся потомство. В частности, установлено, что у потомства крыс с хроническим гепатитом наблюдается устойчивое снижение прироста массы тела, отставание структурно-функционального развития тонкого кишечника. Возможно,

одной из причин этих изменений в период лактотрофного питания является ранее обнаруженное снижение количества белка, углеводов и ферментативной активности молока [7]. Снижение клеточных компонентов, по-видимому, является одним из факторов, характеризующих снижение иммуномодулирующей функции молока. Если принять во внимание еще и иммунодефицитное состояние матери, больной гепатитом, то станет понятно, в чем причина отставания в развитии пищеварительной и иммунной систем потомства, установленного многими исследователями [9]. Кроме того, показано, что процесс хронического гелиотринного гепатита сопровождается глубокими морфологическими изменениями иммунной системы организма. Эти изменения приводят к дисбалансу между Т- и В-системами иммунной системы и развитию аутоиммунного процесса [10]. Суммируя все вышеизложенные причинно-следственные связи, можно предположить, что они могли способствовать морфологическим изменениям в тонком кишечнике потомства матерей, больных хроническим токсическим гепатитом.

Необходимо также указать, что выявляется определенная динамика уровня гормонов в молоке, связанная с их участием в процессе метаболической адаптации новорожденных к внеутробному существованию и вызывающая перестройку белкового, углеводного и жирового обмена в постнатальном периоде. Нарушение процессов формирования тонкой кишки у потомства от матерей с экспериментальным хроническим гепатитом обусловлено, скорее всего, токсическим действием гепатотоксинов трансплацентарно на развивающийся плод и через материнское молоко на организм новорожденного [2, 3, 11].

### **Заключение**

Таким образом, установленная динамика ИККл молочной железы и тонкой кишки свидетельствует о наличии определенных клеточно-тканевых взаимоотношений между ИККл материнской молочной железы и ИККл тонкой кишки потомства, которые в ранние периоды лактации обеспечивает



иммунный гомеостаз тонкой кишки, и в этом состоит ее функция. По мере развития иммунной системы тонкой кишки эти взаимоотношения постепенно регрессируют. Хроническая гелиотринная интоксикация самок крыс до беременности приводит к задержке развития структурных образований и иммунной системы тонкого кишечника потомства. Поэтому лечебно-профилактические мероприятия, было бы целесообразнее проводить сразу после рождения и в дальнейшем, в динамике грудного вскармливания.

### **Использованная литература**

1. Зуфаров, К. А. И др. (2003). Количественные и ультраструктурные характеристики иммунокомпетентных клеток молочной железы в динамике беременности и лактации. *Морфология*, 124(4), 74-79.

2. Хасанов, Б. Б. (2022). Морфология молочной железы при беременности и лактации. Бухара. Типография "Sadrididin Salim Vuxoriy" при Бухарском государственном университете, 120.

3. Хасанов, Б. Б. (2022). Иммуногенные свойства молочных желез и грудного молока. *Re-health journal*, (3 (15)), 21-30.

4. Azizova F. K. and others. Structural and functional properties of mesenteric lymph nodes under antigenic influence in early postnatal ontogeny // *Uzbekistan Medical Journal*. – 1997. – №. 10-11. – С. 14-16.

5. Bakhtiyor Burtkhanovich Khasanov (2023). The influence of toxic hepatitis of the mother structural and functional relationships of immunocompetent breast cells of lactating rats and small intestines of rats during lactation. *Journal of Korean Academy of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 5 (4), 26-32.

6. Furdui, V., Leorda, A., & Balan, I. (2023). Особенности репродуктивной функции при вирусном гепатите и сахарном диабете: обзор. *Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare: Materialele Conferinței Științifice Internaționale*, ediția a VI-a, 6-7 octombrie 2023.

7. KhIa, K. and others. (2004). Effect of maternal toxic hepatitis on the functional characteristics of the lactation process. *Likars' ka sprava*, (5-6), 68-71.

8. Tukhtaev, K. R. and others. (2003). Structural and functional interrelations of immunocompetent cells in the mammary gland of lactating rats and in the small intestine of newborn rats during suckling period. *Morfologiya* (Saint Petersburg, Russia), 124(6), 70-72.

9. Khasanov, B. B., Ilyasov, A. S., & Sultanova, D. B. (2023). Extragenital pathology of the mother and morphological features of the development of the

spleen in the period of early postnatal ontogenesis. *European Chemical Bulletin*, 12(8), 8332-8341.

10. Khasanov, B. B., & Azimova, S. B. (2023). Extragenital pathology of the mother and morphological features of the development of the thymus in the period of early postnatal ontogenesis. *European Chemical Bulletin*, 12(8), 8322-8331.

11. Zufarov K.A. at all. (2003). Quantitative and ultrastructural characteristics of immunocompetent cells in the mammary gland during pregnancy and lactation. *Morfologiya* (Saint Petersburg, Russia), 124(4), 74-79.